

Sesión Bibliográfica

28-06-2019

Esther Fernández Pérez

Natural history of prediabetes in older adults from a population-based longitudinal study

■ Y. Shang¹ , A. Marseglia¹, L. Fratiglioni^{1,2}, A.-K. Welmer^{1,3}, R. Wang¹, H.-X. Wang^{1,4} & W. Xu^{1,5} 

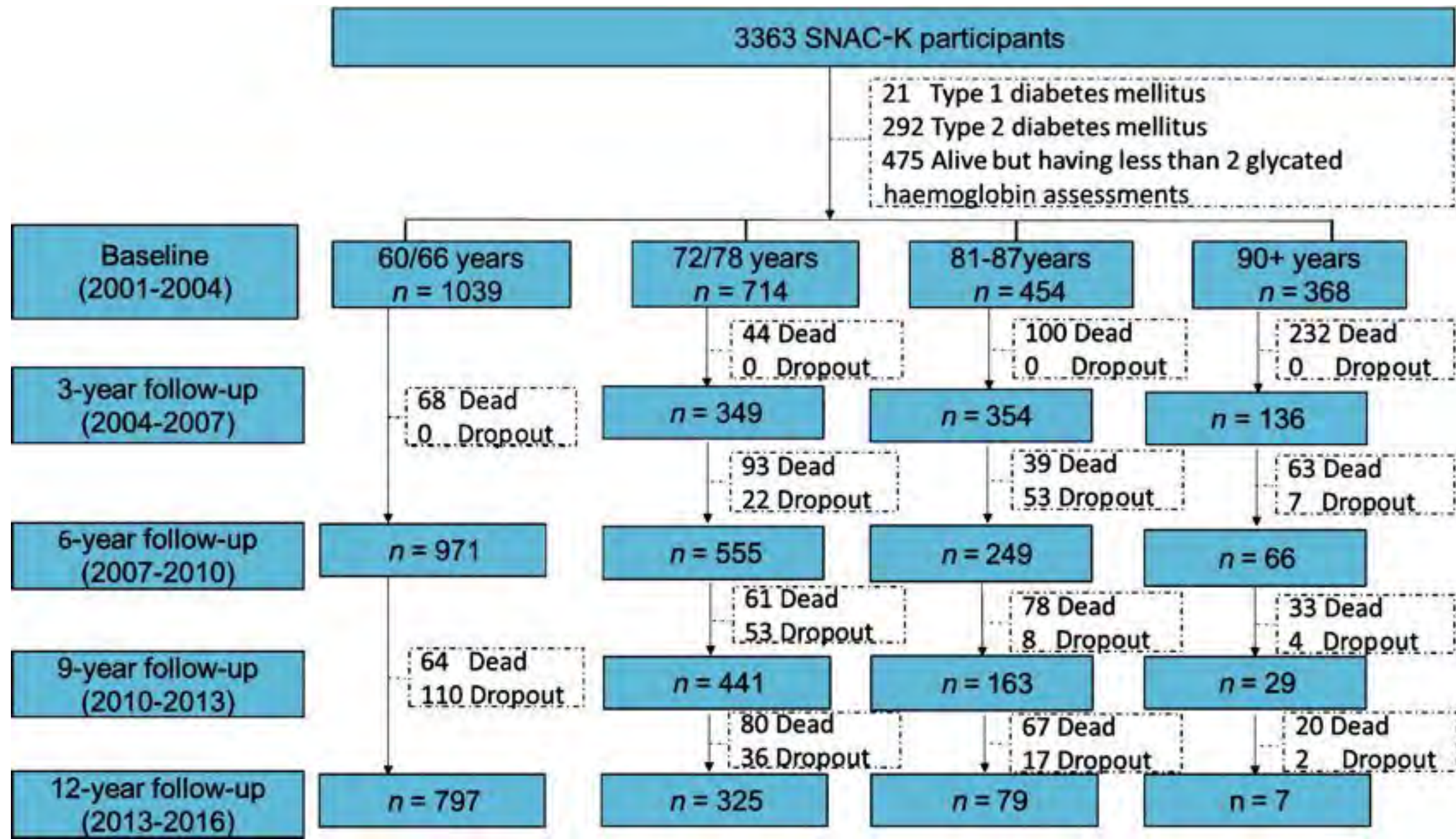
¹Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm University; ²Stockholm Gerontology Research Center; ³Functional Area Occupational Therapy & Physiotherapy, Karolinska University Hospital; ⁴Stress Research Institute, Stockholm University, Stockholm, Sweden; and ⁵Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin, China

Introducción y objetivo

- En 2017 → 352 millones de adultos (7,3%) prediabetes en todo el mundo, y se espera que aumente a 587 millones (8,3%) para 2045
- Prediabetes → Mayores > Jóvenes; Presente en 48% de ≥ 65 años de EE. UU.
- 5-10% de prediabetes, anualmente, se convierte en DM
- 3% adultos de 25 a 52 años → Regresan a normoglucemia anualmente
- Se relaciona con alta mortalidad. La evidencia sobre la progresión, reversión y mortalidad de prediabetes en adultos mayores es limitada
- **Objetivo:** estimar tasa de prediabetes que se convierte en normoglucemia, progresa a diabetes o conduce a la muerte en adultos mayores e identificar los factores pronósticos relacionados con la reversión de la prediabetes durante un seguimiento de 12 años en población sueca.

Población y datos

- Estudio Nacional Sueco sobre el Envejecimiento (SNAC-K). Muestra aleatoria ≥ 60 años que viven en Kungsholmen en el centro de Estocolmo con evaluación basal (2001-2004).
- Se estratificó en 11 cohortes de edad. Las cohortes de menor edad (60, 66 y 72 años) fueron seguidas cada 6 años, y las cohortes de mayor edad (78, 81, 84, 87, 90, 93, 96 y ≥ 99 años) fueron seguidas cada 3 años. Un total de 4590 eran elegibles y 3363 (73%) aceptaron participar
- Todos firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto en Karolinska y por la Junta Regional de Revisión Ética en Estocolmo.
- Se recogen datos demográficos y de estilo de vida, uso de fármacos e historia médica con entrevistas estructuradas y exámenes clínicos (enfermeras y médicos) según protocolo disponible en <http://www.snac-k.se>).
- El cambio de peso (peso en la visita donde se identifica prediabetes o normoglucemia menos el peso inicial). El colesterol total alto se definió ≥ 240 mg/dl o uso hipolipemiantes. Se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades (DCI 10) para identificar enfermedades cerebrovasculares y cardíacas
- La causa de la muerte se extrajo del Registro Sueco de Causas de la Muerte (junio de 2001 a diciembre de 2016).



Evaluación y análisis estadístico

- Hb A1c, hasta 2010 se evaluó con cromatografía líquida y apartir de 2011 por el método de referencia de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC)
- **Diabetes** → examen médico, uso antidiabéticos, diagnóstico del Registro Nacional de Pacientes y del Registro Sueco de Causas de Muerte o HbA1c $\geq 6.5\%$
- **Prediabetes** → HbA1c de $\geq 5.7\%$ a 6.4%
- **Normoglucemia** → HbA1c $< 5.7\%$
- Las características iniciales de normoglucemia y prediabetes se compararon con la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y test de Mann-Whitney para las variables continuas
- La regresión logística multinomial se utilizó para calcular los odds ratios y los intervalos de confianza del 95% de los factores asociados con la reversión a normoglucemia, progresión a diabetes o muerte en prediabetes, durante el seguimiento de 12 años

Resultados

Table 1 Baseline characteristics of the SNAC-K participants by glycaemic status (n = 2575)

Characteristics	Normoglycaemia n = 1656	Prediabetes n = 918	P
Age group			
60/66	734 (44.3)	305 (33.2)	<0.001
72/78	438 (26.4)	276 (30.1)	
81-87	256 (15.6)	198 (21.6)	
90+	229 (13.8)	139 (15.1)	
Female sex	1081 (65.2)	603 (65.7)	0.819
Education above elementary school	1381 (84.2)	756 (82.4)	0.225
Current smoker*	208 (13.0)	146 (16.0)	0.073
Alcohol consumption			
No/occasional	507 (31.7)	357 (39.3)	0.001
Light-to-moderate	818 (51.1)	409 (45.0)	
Heavy	277 (17.3)	142 (15.6)	
Physically active, n (%)	1131 (68.3)	613 (66.8)	0.442
Body mass index			
<20	110 (7.1)	61 (6.9)	0.002
20-24.9	692 (44.8)	346 (38.9)	
25-29.9	594 (38.5)	357 (40.1)	
≥30	149 (9.6)	126 (14.3)	
SBP*, mm Hg	141 (±20.7)	143 (±20.2)	0.018
DBP*, mm Hg	81 (±11.3)	80 (±10.9)	0.194
MMSE score	27 (±6.5)	28 (±3.2)	<0.001
High total cholesterol	718 (48.4)	475 (52.0)	0.080
Cerebrovascular diseases	117 (7.1)	73 (7.9)	0.407
Heart diseases	331 (20.0)	248 (27.3)	<0.001
Total no. of medication use	3.7 (±3.2)	4.0 (±3.4)	0.003

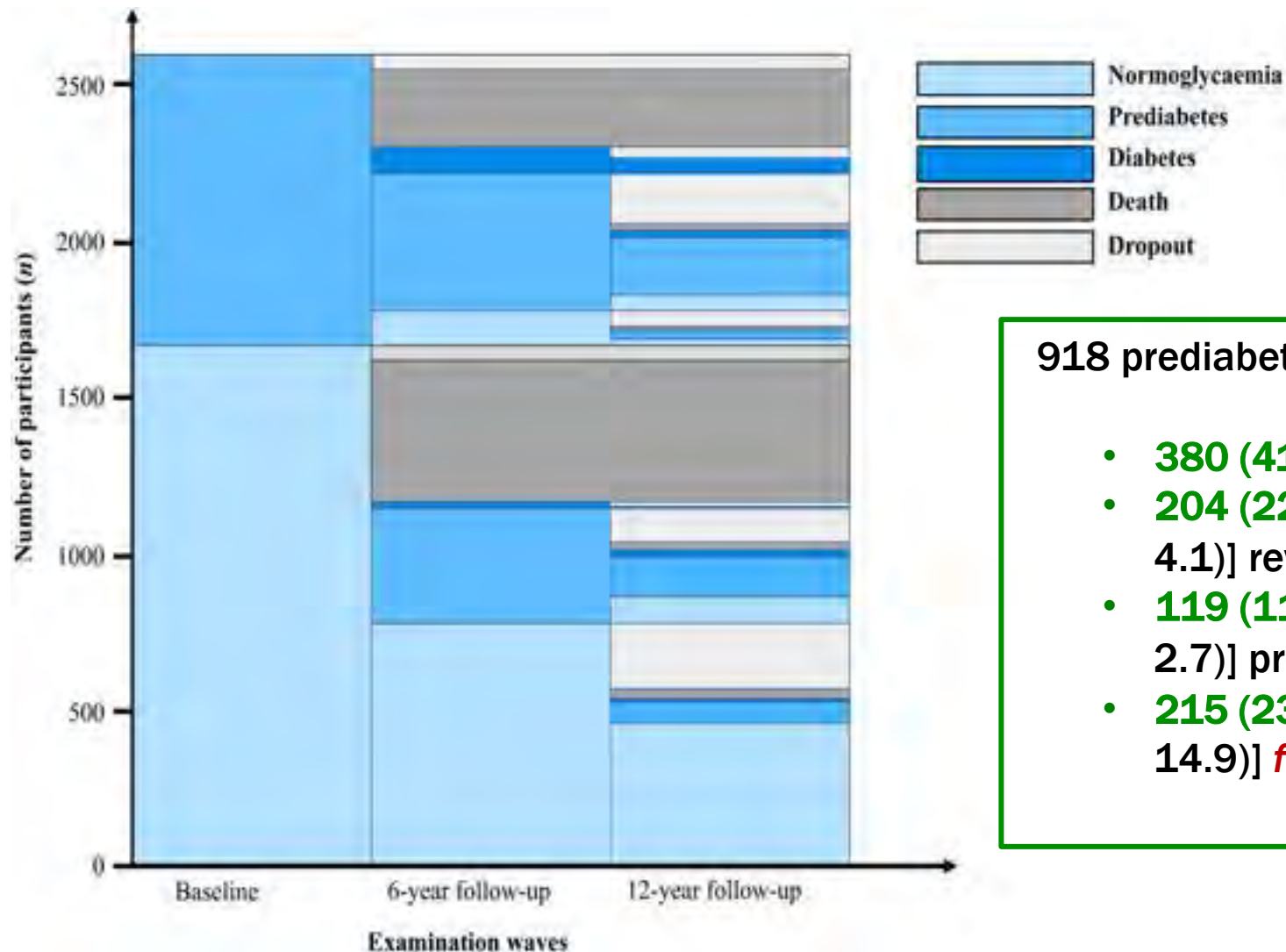
DBP, diastolic blood pressure; MMSE, Mini-Mental State Examination; SBP, systolic blood pressure.

Data are presented as mean ± standard deviation, number (%).

*Missing data: 17 were missing data on education, 69 on smoking, 65 on alcohol consumption, 218 on body mass index and 177 on total cholesterol.

- Edad media 74.4 ± 11.3 años.
- 65.4% mujeres
- Prediabetes →
 - > Edad.
 - < Consumo alcohol
 - > Sobrepeso u obesidad
 - > Enfermedades del corazón
 - > Medicamentos.

Resultados: historia natural de la prediabetes



918 prediabetes, a 12 años de seguimiento:

- **380 (41.3%)** se mantiene **prediabetes**
- **204 (22.2%)**; 3.4/100 persona-año (IC 95%: 3.1–4.1)] revierten a **normogluemia**,
- **119 (11.0%)**; 2.3/100 persona-año (IC 95%: 1.9–2.7)] progresan a **diabetes**
- **215 (23.4%)**; 13.0/100 persona-año (95% CI: 11.4–14.9)] **fallecen**

Table 2 Reversion, progression and mortality rates (100 person-years, [95% confidence interval]) by age group during 12 years amongst people with prediabetes

Reversion from prediabetes to normoglycaemia			
Age group	Prediabetes (n)	Normoglycaemia (n)/person-years	Reversion rate (95% CI)
60/66	305	74/2597	2.8 (2.3–3.6)
72/78	276	62/1860	3.3 (2.5–4.3)
81–87	198	43/938	4.6 (3.4–6.2)
90+	139	25/279	8.9 (6.1–13.3)
Total	918	204/5674	3.4 (3.1–4.1)

Progression from prediabetes to diabetes			
Age group	Prediabetes (n)	Diabetes (n)/person-years	Progression rate (95% CI)
60/66	305	49/2457	2.0 (1.5–2.6)
72/78	276	38/1718	2.2 (1.6–3.0)
81–87	198	25/900	2.7 (1.9–4.1)
90+	139	7/263	2.7 (1.3–5.6)
Total	918	119/5339	2.3 (1.9–2.7)

Death			
Age group	Prediabetes (n)	Death (n)/person-years	Mortality rate (95% CI)
60/66	305	35/254	13.7 (9.8–19.2)
72/78	276	58/474	12.0 (0.3–15.6)
81–87	198	46/503	8.9 (6.7–11.9)
90+	139	76/394	18.9 (15.1–23.8)
Total	918	215/1627	13.0 (11.4–14.9)

Comparando los 2 periodos de seguimiento, desde inicio (2001-2004) hasta seguimiento a las 6 años (2007-2010) y desde los 6 años hasta los 12 años (2010-2016):

- Tasa de reversión a normoglucemia ↓ de 16% a 13%
- Tasa de progresión a DM ↓ de 10% a 6%
- Tasa de mortalidad ↓ de 17.6% a 12.2%

Table 3 Prognostic factors associated with reversion, progression and death in prediabetes over 12 years of follow-up. Odds ratios and 95% confidence intervals (OR; 95% CI) from multinomial logistic regression with the 380 participants with stable prediabetes as reference group

	Reverted to normoglycaemia (n = 204)			Progressed to diabetes (n = 119)			Death (n = 215)		
		Model 1 OR	Model 2 OR		Model 1 OR	Model 2 OR		Model 1 OR	Model 2 OR
Characteristics	n	(95% CI)	(95% CI)	n	(95% CI)	(95% CI)	n	(95% CI)	(95% CI)
Body mass index									
<25	89	Ref.	Ref.	38	Ref.	Ref.	104	Ref.	Ref.
25-30	85	1.0 (0.7-1.5)	1.3 (0.8-2.2)	53	1.6 (0.9-2.8)	1.5 (0.8-2.9)	59	0.8 (0.5-1.3)	1.1 (0.5-2.2)
≥30	19	0.7 (0.4-1.2)	0.7 (0.3-1.5)	27	2.5 (1.2-5.1)	2.8 (1.3-6.6)	22	0.9 (0.5-1.8)	0.9 (0.3-2.0)
Weight change over 12 years, kg									
	80	1.6 (1.0-2.6)*	2.0 (1.1-3.2)	24	0.8 (0.4-1.7)	0.7 (0.4-1.5)	23	1.2 (0.6-2.5)	1.1 (0.5-2.5)
Loss (-33 to -5)									
	59	Ref.	Ref.	45	Ref.	Ref.	19	Ref.	Ref.
Stable (-4 to 0)									
Gain (1 to 17)	51	1.2 (0.7-2.1)	1.1 (0.6-2.0)	48	1.7 (1.0-3.3)*	1.7 (0.8-3.4)	10	0.8 (0.3-2.0)	0.8 (0.3-2.0)
Physically active	147	1.0 (0.6-1.6)	0.9 (0.5-1.8)	83	1.1 (0.6-2.0)	0.9 (0.5-1.8)	99	0.5 (0.3-0.7)	0.6 (0.3-1.2)
Alcohol consumption									
No/occasional	66	0.7 (0.5-1.1)	0.5 (0.3-1.1)	39	0.8 (0.5-1.4)	0.6 (0.3-1.1)	107	0.9 (0.6-1.7)	1.1 (0.7-1.8)
Light-to-moderate	97	Ref.	Ref.	56	Ref.	Ref.	79	Ref.	Ref.
Heavy	40	1.3 (0.8-2.1)	1.1 (0.6-2.0)	23	1.3 (0.6-2.6)	1.2 (0.5-3.5)	24	1.4 (0.7-2.6)	1.5 (0.7-2.8)
SBP	203	0.9 (0.9-1.0)	0.9 (0.8-0.9)	117	1.1 (1.1-1.2)	1.0 (0.9-1.0)	213	1.0 (0.9-1.0)	0.9 (0.8-1.0)
Heart diseases	31	0.6 (0.4-0.9)	0.5 (0.3-0.9)	38	1.3 (0.8-2.4)	1.2 (0.6-2.5)	99	1.6 (0.9-2.3)	1.2 (0.7-1.9)

BMI, body mass index; OR, odds ratio; SBP, systolic blood pressure.

Model 1 adjusted for age, sex, education and follow-up time. Model 2 adjusted for variables in Model 1 and alcohol consumption, physical activity, body mass index, weight change, SBP, heart diseases, Mini-Mental State Examination score and total medication use.

*P = 0.049.

Reversión a normoglucemia se asocia:

- Pérdida de peso, > en sobrepeso u obesidad al inicio
- < PAS
- < Enfermedades cardíacas

Discusión:

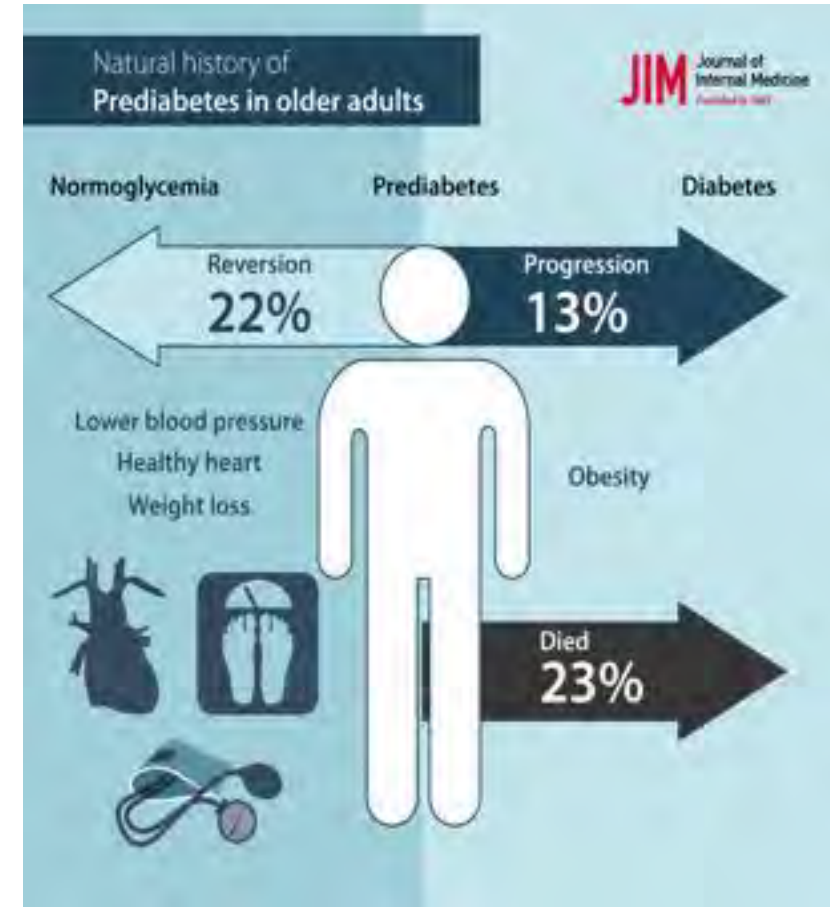
- Hay estudios previos que valoran los 3 resultados por separado pero no simultáneamente
- El estudio Kora en Alemania, personas entre 55 y 74 años encontró una tasa de reversión del 16,3% utilizando la prueba de SOG como criterio diagnóstico
- La incidencia de DM (2.0/100 personas año) fue mayor que en estudios previos con personas del mismo rango de edad (0.7 a 1.2/ 100 personas año). Estudio holandés con tasas mayores (5.2/100 personas-año), debido a uso combinado de GBA y SOG para evaluar la prediabetes y una población más joven
- La tasa de mortalidad fue más alta que en estudios previos. Se relaciona con > edad, > HbA1c, > PA, > enfermedades previas y seguimiento más prolongado en comparación con estudios previos.
- La asociación entre pérdida de peso y la reversión a la normoglucémica solo apareció entre obesos y sobrepeso al inicio del estudio

Fortalezas

- Estudio longitudinal poblacional
- Identificación de DM por varias fuentes
- Controles repetidos sobre problemas de salud
- Analíticas repetidas
- Tiempo de evolución

Debilidades

- No diferencia fenotipos de preDM (IFG,IGT)
- $HbA1c \geq 6.5\%$ podría tener una sensibilidad más baja que SOG
→ Numero de DM y las asociaciones descritas pueden haberse subestimado
- Sesgo de selección → Sobreestimación de la tasa de reversión a normoglucemia y subestimación de incidencia de DM.



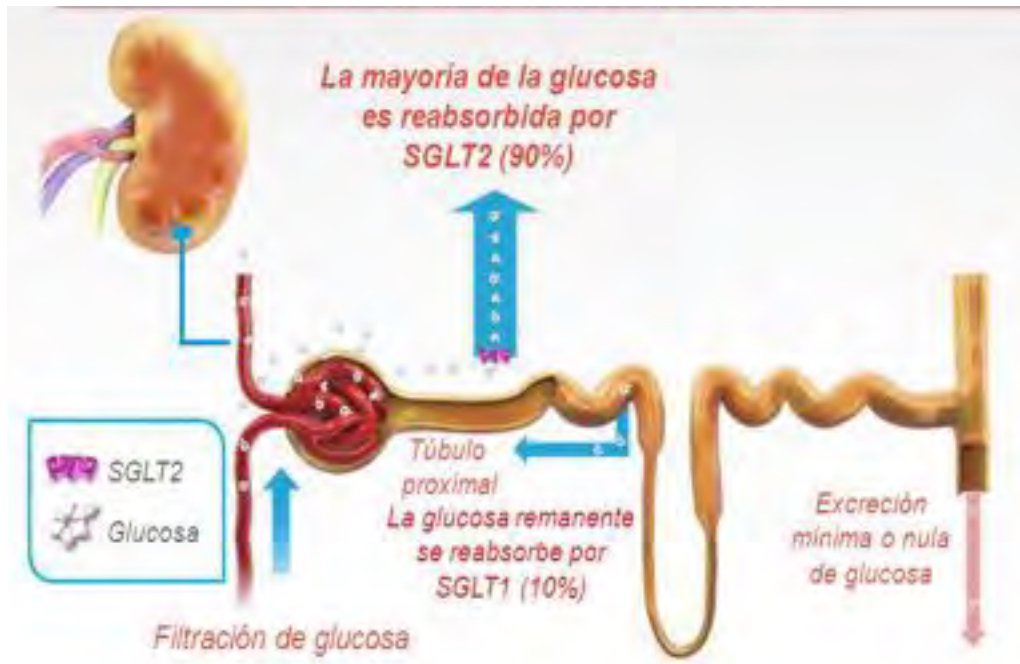


International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium–Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors

Diabetes Care 2019;42:1147–1154 | <https://doi.org/10.2337/dc18-2316>

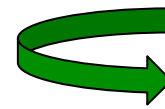
Introducción

- HipoGLU y ↑ Peso → Barreras para optimización de INS en DM 1
- **i-SGLT2** → Bloquean el transportador en el TCP produciendo glucosuria y natriuresis. **i-SGLT1** → Retrasan la absorción de Glu en el tracto GI.
- DM 2 → SGLT2 , prevención de Mace, mortalidad, hospitalización por IC y enfermedad renal.



DM 1 → Dapagliflocina, Empagliflocina y Sotagliflocina:

- ↓ HbA1c, mejoría en la variabilidad, no hipoGlu
- ↓ INS
- ↓ Peso
- ↑ Riesgo de CAD, dosis dependiente



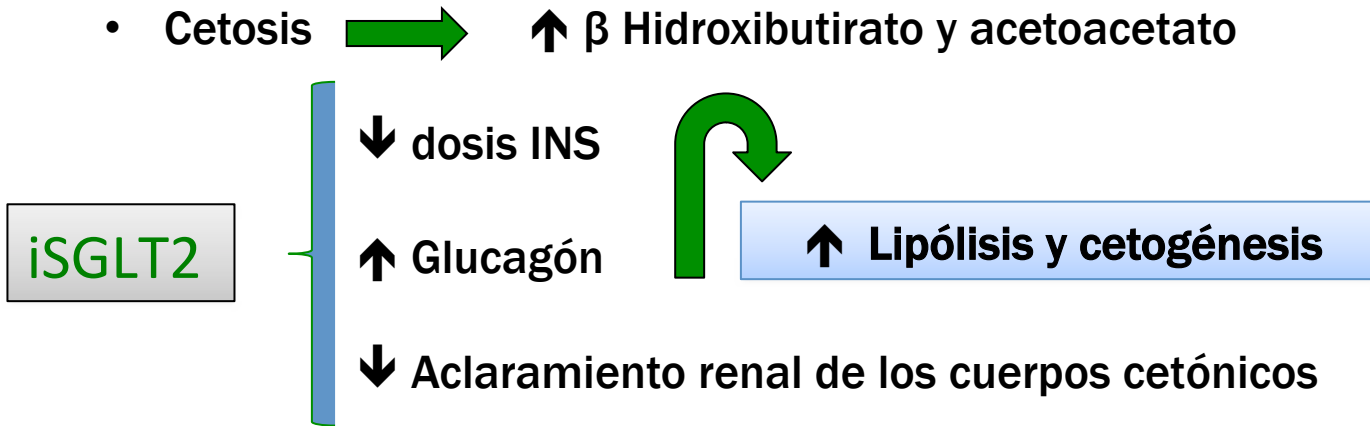
Consenso internacional para manejo de CAD

Crterios para tratamiento con iSGLT2

Table 3—Patient criteria for SGLT inhibitor therapy

- >18 years of age
- Adherent to prescribed diabetes regimen
- Willing/able to perform all prescribed diabetes self-management tasks
- Performs blood glucose monitoring or uses CGM as prescribed
- Willing/able to perform ketone testing as prescribed
- Has received education/training in ketone testing and interpreting/acting upon test results
- Has access to ketone testing materials
- Has immediate access to a clinician if blood or urine ketone levels are elevated
- No or moderate use of alcohol; no use of illicit drugs
- Unimpaired cognition
- Not pregnant or wanting to become pregnant

Mecanismos patogénicos y Diagnóstico de CAD con iSGLT2



- Medida de cuerpos cetónicos en sangre u orina → **Cetosis**
- Cetosis con acidosis y ↑ anión GAP → **Cetoacidosis**
- Cetonemia y cetonuria no se deben a reducción en excrección renal de cetona, salvo si deshidratación severa
- CAD suele asociarse a hiperGlu y cetona sérica >3.0 mmol/l
- CAD asociada a iSGLT2 → **Glucemias normales o con ↑ moderado (< 250 mg/dl)**

Diagnóstico de CAD con iSGLT2

Table 1—Cut points for ketosis/DKA and corresponding remedial actions

Blood ketone (BHB) level	Urine ketone*	Remedial actions
<u><0.6 mmol/L (normal)</u>	Negative	No action needed
<u>0.6–1.5 mmol/L (ketonemia)</u>	Trace or small	Treat as follows or per clinician instructions: • Ingest 15–30 g rapidly absorbed carbohydrate and maintain fluid consumption (300–500 mL) hourly • Administer rapid-acting insulin based on carbohydrate intake (hourly) • Check blood/urine ketones (every 3–4 h) until resolution • Check blood glucose frequently to avoid hyperglycemia and hypoglycemia Seek medical attention if levels persist and symptoms present Follow treatment recommendations listed above Consider seeking immediate medical attention Seek immediate medical attention
<u>1.6–3.0 mmol/L (impending DKA)</u>	Moderate	
<u>>3.0 mmol/L (probable DKA)</u>	Large to very large	

BHB, β -hydroxybutyrate. *Urine ketone concentrations are dependent on hydration and other factors; these values do not closely correlate with blood BHB levels.

Prevención de Cetoacidosis

Moderado / alto

- Reducción de la insulina basal en más del 10-20%
- Fallo de la bomba de insulina o de infusión
- Ingesta reducida de carbohidratos
- Consumo excesivo de alcohol
- Uso de drogas
- Depleción de volumen / deshidratación
- Enfermedad aguda de cualquier tipo (viral o bacteriana)
- Vómitos

Baja / moderada

- Ejercicio prolongado
- Reducción de la dosis de insulina prandial en más del 10-20%
- Viaje con alteración horario habitual / régimen de insulina
- Uso de bomba de insulina

Mínimo / bajo

- BMI bajo (<25 kg/m²)
- Ingesta calórica escasa
- Consumo moderado de alcohol *
- Sexo femenino

1- Selección de pacientes con cetona normal (<0.6mmol/l)

No usar en embarazo por > riesgo de CAD y alto riesgo de mortalidad fetal

2- Ajuste de dosis de INS

- ↓ Dosis de INS basal o prandial (sotagliflozina)
- HbA1c <7.5% → reducir dosis INS 10-20%
- Aumentar o disminuir ingesta de HC para adaptarse a la nueva dosis de INS
- Ajustes INS cada 24-48 horas
- HbA1c >7.5% reducción mínima de INS basal o prandial, ajustado siempre al perfil de glucosa en sangre o a CGM

Prevención de Cetoacidosis

3- inicio iSGLT2

- **Siempre a la dosis más baja disponible** (buena eficacia y < riesgo de CAD).
 - Estudio EASE → CAD con empagliflozina de 2,5 mg fue similar a placebo pero aumentó con dosis de 10 y 25 mg
- **Niveles de cetona <0.6 mmol/l**

4- Mediciones de cetona en sangre y orina

- Orina solo mide acetoacetato, en deshidratación con ↓ diuresis retrasa tratamiento
- Con el T°, β Hidroxibutirato se oxida a acetoacetato ↑ cetonuria en orina aunque los niveles de ↓ β Hidroxibutirato
- **Monitorizar niveles de glucosa y cetona cada 1-3 horas**
- **Los síntomas de cetosis no se correlacionan bien con niveles de cetona** → Medir cetona ante cualquier síntoma o cambios en dieta, actividad física, dosis ins, infección, Cx, alteración en bomba automáticas (suspensión de INS ante ↓ glucosa)

Prevención de Cetoacidosis

5- Suspensión iSGLT2

- Ante cualquier síntoma, hospitalización, enfermedad aguda, ↓ ingesta
- 3 días ante cualquier procedimiento médico
- Si hay problemas con la bomba de INS → pasar a INS inyectada sc
- Si cetonas elevada > 0.6 mmol/l

Tratamiento de Cetoacidosis

La clave es que los pacientes se inyecten Insulina, consuman carbohidratos y mantengan una buena hidratación.

Table 4—Educational components of a risk mitigation strategy when introducing SGLT inhibitors for type 1 diabetes

Patient education	• All patients initiating SGLT inhibitor therapy should receive through training/education in the following areas: ◦ DKA causes and symptoms ◦ Euglycemic ketoacidosis ◦ Importance of ketone monitoring ◦ Use of ketone monitoring—training in testing procedure, proactive monitoring, situations when monitoring is indicated ◦ Treatment protocol for addressing ketosis ◦ Guidance in when to seek medical attention
Clinician education	• All prescribing clinicians should acquire full understanding of the safe use and risks associated with SGLT inhibitor therapy: ◦ Criteria for patient selection—baseline ketone level, demographic/behavioral considerations ◦ Training/educational needs of patients—detection (ketone levels, symptoms), prevention strategies, treatment ◦ Potential for missed DKA, euDKA ◦ Treatment strategies—STICH protocol recommended: ■ STop SGLT inhibitor treatment for a few days ■ Insulin administration ■ Carbohydrate consumption ■ Hydration with a suitable drink (e.g., water or noncaloric athletic drink with balanced electrolytes)
Risk Communication	• Product labeling, website • Health care professional education • Medication guide, patient alert card*

Preguntas por resolver.....

- ☐ Gran parte de la evidencia de riesgo de CAD procede de ensayos clínicos con pacientes muy seleccionados → se necesitan estudios con cohortes más grandes y en mundo real
- ☐ Definir el efecto dosis-dependiente tanto en ↑ eficacia como en ↑ tasa de CAD con dosis más altas de iSGLT2
- ☐ Pacientes con HbA1c > 10% → deben recibir iSGLT2?
- ☐ Reducción de INS, basal o la prandial?
- ☐ Frecuencia de monitorización de cetona (los ECA, no incluyeron monitorización diaria)
- ☐ Coste → Tiras de cetona en orina son menos cotosa que tiras de cetona en sangre, su sensibilidad, especificidad son menores que la cetona en sangre
- ☐ Educación del paciente en medición de cetona....

Conclusiones, iSGLT2 en DM 1

- Mejor control glucémico, mayor tiempo en rango, mejor calidad de vida, pérdida peso
- Los beneficios cardiovasculares y renales demostrados en DM 2 pueden ser un efecto de clase independiente del tipo de diabetes.
- Las recomendaciones se basan en la evidencia de los ECA y en la experiencia del uso de iSGLT2 en DM 1.

S

T

STop SGLT inhibitor

I

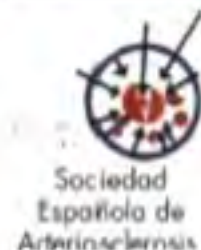
inject bolus **Insulin**

C

consume 30 g **Carbohydrates**

H

Hydrate (drink water)



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019

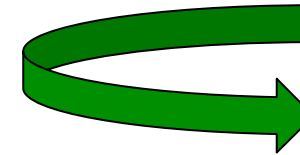


Juan Francisco Ascaso^a, Fernando Civeira^b, Carlos Guíjarro^c, José López Miranda^d,
Luis Masana^e, José María Mostaza^f, Juan Pedro-Botet^g, Xavier Pintó^{h,*}
y Pedro Valdivielsoⁱ

Introducción

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) han sido estudiados en ensayos clínicos que han incluido:

- Enfermedad cardiovascular
- Hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota y homocigota
- Dislipemia mixta
- Intolerancia a estatinas



↓ c-LDL ≥ 60%

FDA y EMA autorizaron en 2015 Praluent® y Repatha®, alirocumab y evolocumab respectivamente

La AEMPS, establece en el IPT que evolocumab y alirocumab se financiarán

- HF heterocigota
- Enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica)
 - c-LDL > 100 mg/dl y en tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatina.
- Contraindicación o intolerancia a las estatinas, y c-LDL > 100 mg/dl.
- Evolocumab está financiado en HF homocigota

Tabla 1 Recomendaciones actuales de uso de iPCSK9 según las principales sociedades científicas de Estados Unidos de América, de Europa y de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Pacientes	Pretratamiento exigido	Criterios	Nivel colesterol LDL, mg/dl		
			NLA 2017 (7)	SC/EAS (8,9)	SEA 2016 (10)
				2017	2018
ECVA (o DM con LOD ^a o 1 FRCV ^b) [*] Hipercolesterolemia familiar	Estatina dosis máxima tolerada (preferentemente atorvastatina/rosuvastatina) + ezetimiba ^c	+ FRCV o progresión	≥70	>100	>100
		Estable	≥70	>140	>140
		Severa con FRCV ^d	≥70 ^{f,g}	>175	>140
		Sin FRCV	≥100 ^h	>200	>180
Intolerantes estatinas	Ezetimiba	Véase más arriba ^e	Juicio clínico	Cualquiera de los anteriores	

DM, diabetes mellitus; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ESC/EAS, *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; FRCV, factor de riesgo cardiovascular; LOD, lesión de órgano diana; NLA, *National Lipid Association*; SEA, Sociedad Española de Arteriosclerosis.

* Solo incluido en las guías europeas.

^a Lesión de órgano diana, como, por ejemplo, proteinuria.

^b Tabaquismo, hipercolesterolemia o hipertensión severas.

^c Según la NLA: ± ezetimiba.

^d Diabetes mellitus, lipoproteína(a) > 50 mg/dl, hipertensión severa, ECVA familiar precoz (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres).

^e La NLA sólo considera los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (ECVA).

^f Pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar heterocigota (colesterol LDL ≥ 190 mg/dl) de 40-79 años + FRCV.

^g Pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigota.

^h Pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar heterocigota (colesterol LDL ≥ 190 mg/dl) de 18-39 años + FRCV.

Estudios en prevención cardiovascular con IPCSK9



Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

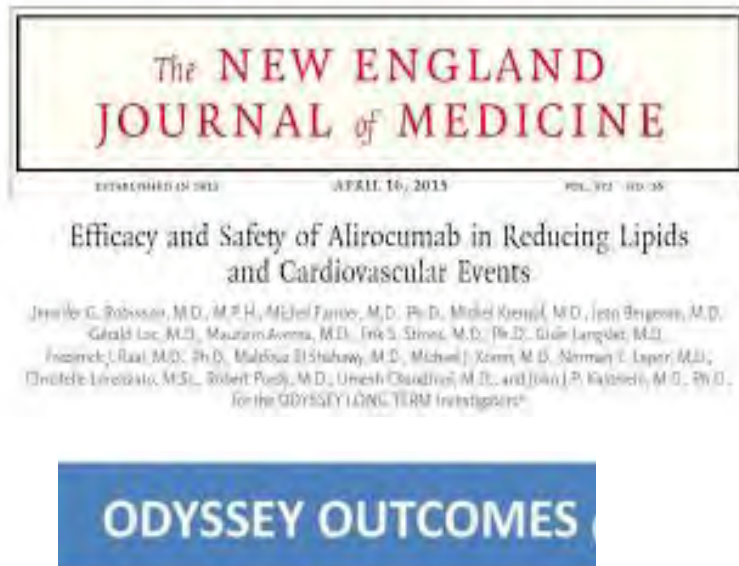
Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D., Naveen H. Holaprague, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.A., Hui Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators



Pacientes con ECV y FRCV asociados con c-LDL > 70 mg/dl a pesar de T° con estatinas de alta intensidad y/o combinación con ezetimiba.

- Los pacientes se aleatorizaron a evolocumab, (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales), o placebo, mediana de seguimiento de 2,2 años.
- **9,8% de evolocumab y 11,3% de placebo, presentaron una recurrencia isquémica** (HR 0.85; IC 95%, 0.79 - 0.92; P<0.001). Independiente de la intensidad de la estatina basal y del valor inicial del c-LDL .
- **Cuanto más bajo era el c-LDL obtenido → < incidencia de ECV**

Estudios en prevención cardiovascular con IPCSK9



Pacientes con SCA, 12 meses previos a inclusión, c-LDL > 70 mg/dL, o c-No HDL > 100 mg/dL, o apolipoproteína B > 80 mg/dL a pesar de dosis máxima tolerada de estatinas, asociadas o no a ezetimiba.

- Los pacientes fueron aleatorizados a alirocumab o placebo durante 2,8 años, titulando dosis de alirocumab (75 o 150 mg/dl cada 2 semanas) con objetivo de c-LDL 25 - 50 mg/dl
- **9,5% de alirocumab y 11,1% de placebo, presentaron recurrencia isquémica** (HR 0.85; IC 95% 0.78 - 0.93; P<0.001)
- El efecto de alirocumab fue mayor en el subgrupo c-LDL ≥ 100 mg/dL (HR 0,76; IC 95% 0,65-0,87).
- Alirocumab $\rightarrow$ < incidencia de muerte por cualquier causa que el placebo

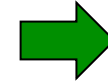
Disminución de c-LDL y prevención cardiovascular

The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials



CTT

Cholesterol Treatment Project (CTT) Collaborators



Tº con estatinas → reducción de morbilidad CV entre 20 - 25% por cada reducción de c-LDL de 38.7mg/dl .

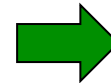
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

IMPROVE-IT

Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes



Ezetimiba → reducción adicional del riesgo, consistente con el CTT

La relación entre colesterol objetivo y tasa de complicaciones CV en estudios con estatinas, ezetimiba, e iPCSK9, muestran un beneficio progresivo con ↓ c-LDL al menos hasta 30-40 mg/dl, sin umbral a partir del cual desaparezca el beneficio o aumenten de efectos secundarios

Hipercolesterolemia familiar

Indicación de iPCSK9 en base a **cualquiera** de las siguientes situaciones:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota con confirmación genética
- Puntuación del sistema propuesto por la DLCN ≥ 6 puntos
- Hipercolesterolemia primaria con un c-LDL ≥ 220 mg/dL (ó c-LDL ≥ 130 mg/dL estatina de alta intensidad) e historia de hipercolesterolemia en familiar de primer grado

La prevalencia de ECV en los pacientes con HFHe es entre 3 y 8 veces superior al de la población general

Tabla 2 Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con hipercolesterolemia familiar en tratamiento estable con estatinas de alta potencia a computar para la indicación de iPCSK9

Factores detectados en el Registro de la SEA³²

Sexo masculino

Colesterol LDL > 250 mg/dl sin tratamiento

Hipertensión arterial

Diabetes

Tratamiento con estatinas inferior a 5 años^a

Inicio de tratamiento con estatinas por encima de los 30 años^a

Estudio genético positivo para HF

Obesidad (IMC > 30 kg/m²)

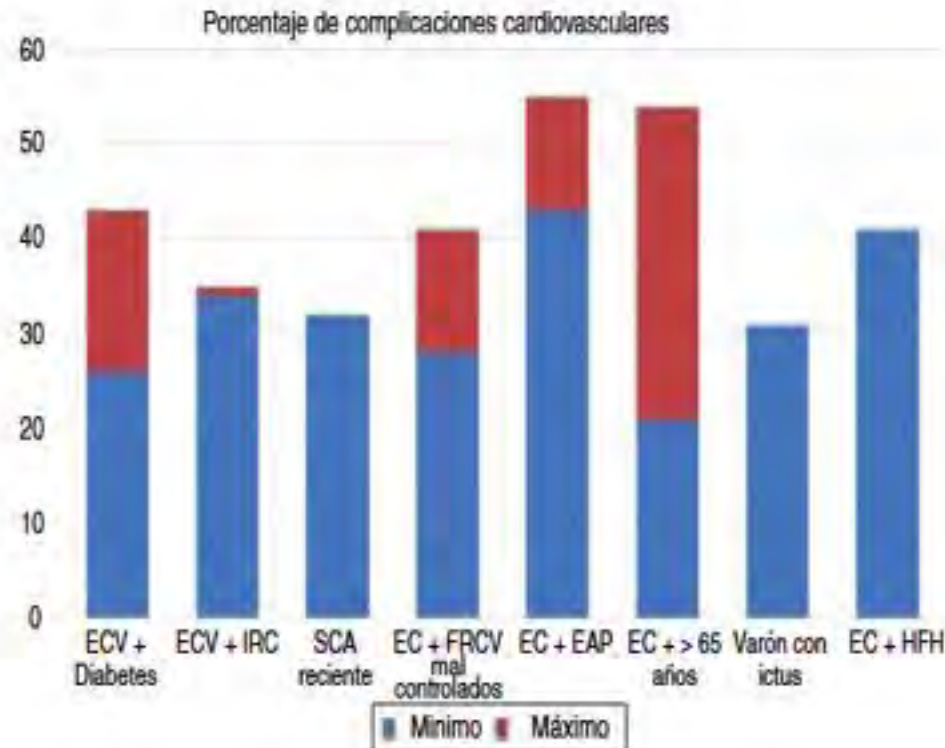
Otros factores^{30,31}

Tabaquismo activo

Concentración plasmática de Lp(a) > 50 mg/dl

^a En ausencia de esta información se puede considerar la edad > 45 años en hombres y la posmenopausia en mujeres.

Prevención secundaria en ECV establecida



Elevado riesgo de recurrencia → Todos deben recibir T° hipolipemiante intensivo, estatinas de alta potencia o combinaciones, con el objetivo de **↓ al menos un 50% c-LDL y alcanzar < 70 mg/dL**

Algunos subgrupos de pacientes muestran una tasa estimada de eventos > 30-40% a los 10 años

Figura 1 Tasa de complicaciones vasculares (infarto agudo de miocardio [IAM] no fatal + ictus no fatal + muerte cardiovascular) extrapolada a 10 años del grupo de tratamiento con estatinas en diversos estudios de intervención. EAP: enfermedad arterial

Prevención secundaria en ECV establecida

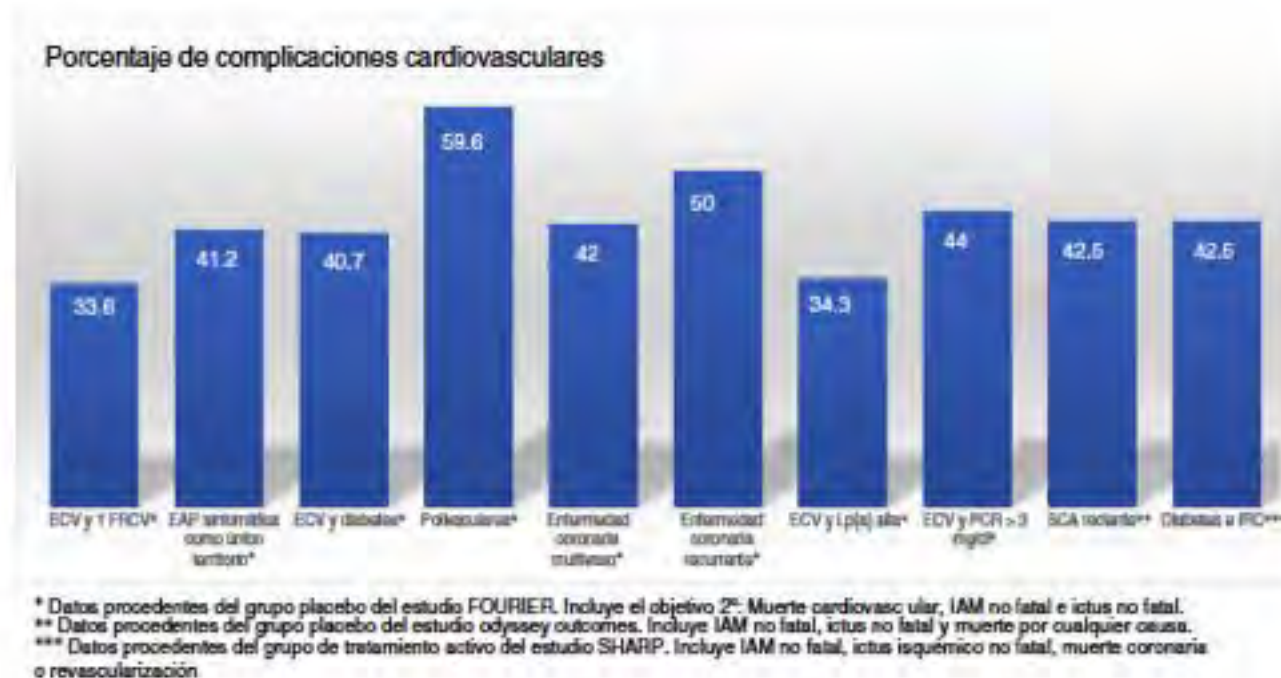


Figura 2 Tasa de complicaciones cardiovasculares extrapolada a 10 años en los grupos y subgrupos placebo del estudio FOURIER, en el grupo placebo del Odyssey Outcomes y en el grupo de tratamiento activo del estudio SHARP. ECV: enfermedad cardiovascular;

Subgrupos de pacientes del grupo placebo de FOURIER y ODYSSEY, a pesar de Tº con altas dosis de estatinas y ezetimiba → alta tasa complicaciones cardiovasculares y persiste muy alto riesgo

Diabetes Mellitus tipo 2

- Episodios isquémicos → **4-8 mayor riesgo** que no diabéticos
- Las lesiones ateromatosas son **más extensas, distales y precoces**
- DM2 → **Alto o muy alto RCV**, si asocia FRCV, lesión de órgano diana (albuminuria, afectación retiniana o hipertrofia ventricular), insuficiencia renal, placas de ateroma y ECV clínica
- Relación directa entre ↓ **niveles de c-LDL** y ↓ **del riesgo de ECV**

FOURIER → beneficio adicional en la ↓ de eventos CV (2,7 vs 1,6% a 3 años). Este beneficio se restringió a una menor necesidad de revascularizaciones, sin diferencias en la variable combinada de IAM, ictus o muerte cardiovascular

ODYSSEY → mayor beneficio en diabéticos que en población global, por mayor riesgo basal (RRA en diabéticos 2,3% vs 1,6 %) en c-LDL < 100 mg/dl, aunque no demostró beneficio en prevención CV

Ambos estudios, junto con la evidencia acumulada del riesgo de DM apoyan un tratamiento más intensivo, aunque la evidencia directa es limitada.

Elevación de Lipoproteína (a)

- ↑ lipoproteína (a) → factor de riesgo vascular independiente, tanto en la población general, como en dislipemia, en especial HF y enfermedad cardiovascular establecida.
- **Lp (a) > 50 mg/dL, se asocia a un RCV elevado**
- Los iPCSK9 → reducir los niveles de Lp (a) en **25-30%**

Insuficiencia renal crónica

- La insuficiencia renal crónica en estadios avanzados → muy alto riesgo vascular.
- Estatinas en monoterapia o asociadas a ezetimiba en ERC estadios 3 y 4 → previene de ECV.
No en diálisis
- **FOURIER y ODISSEY** → excluyeron pacientes con FG < 20 y < 30 ml/min, respectivamente.
ERC estadio 3 no tienen contraindicaciones para IPCSK9
- **SHARP** → Tasa de complicaciones CV mayores en el grupo de simvastatina y ezetimibe fue del 11,3% y si eran DM 2 ↑ al 18,3%

Recomendaciones de uso de IPCSK9

- Buscan obtener el máximo beneficio tratando al menor número de pacientes
- Seleccionar poblaciones donde el NNT para evitar un evento sea menor.
- Tratar a los pacientes con > c-LDL y con un riesgo basal más elevado o ambas

Tabla 3 Número de pacientes que se necesita tratar (NNT) con IPCSK9 durante 5 años (asumiendo una reducción adicional del c-LDL del 60%) para evitar un evento cardiovascular mayor (IAM no fatal, ictus no fatal o muerte cardiovascular) en pacientes ya tratados con estatinas, en función del riesgo estimado a 10 años y de la cifra de c-LDL³⁷

	Riesgo moderado (10-20% a 10 años)	Riesgo alto (20-30% a 10 años)	Riesgo muy alto (> 30% a 10 años)	Riesgo extremo (> 40% a 10 años)
C-LDL basal (mg/dL)	Número de pacientes a tratar (NNT) durante 5 años			
190	32	16	11	8
160	38	19	13	9
130	47	23	16	12
100	60	30	20	15
70	86	43	29	22



Recomendaciones de uso de IPCSK9

- **FOURIER y ODYSSEY** → incluyeron pacientes con estatinas a dosis altas, en porcentajes variables y con escasa proporción de tratamiento combinado con ezetimiba.
- La SEA recomienda que previamente al tratamiento con iPCSK9, estén con hipolipemiente optimizado, salvo en los pacientes con intolerancia a estatinas.
- La diferencia en la eficacia de reducción adicional del c-LDL sobre el valor basal de una estatina a dosis máxima o en combinación con Ezetimiba, va del 50 al 60%
- **Tratamiento optimizado aquel que produce una reducción de al menos un 50% del c-LDL y con una adherencia del 80%.**
- **El número de pacientes a tratar con iPCSK9 si siguieran un tratamiento optimizado se reduce a una tercera parte**
- Las recomendaciones se hacen a partir de las estimaciones de riesgo y el beneficio esperable de la reducción del cLDL con el uso de iPCSK9. Se toma como referencia el consenso GRADE

Tabla 5 Clasificación 'GRADE' de las recomendaciones

Nivel de la recomendación	Calidad de la Evidencia
Intensa Cuando los efectos deseables de una intervención superan claramente los efectos adversos	Alta Es muy improbable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto <i>ECA que demuestran efectos protectores con IPCSK9 en prevención secundaria (FOURIER / ODYSSEY OUTCOMES)</i>
Débil Cuando el balance riesgo / beneficio es menos evidente, ya sea por evidencias de baja calidad o porque la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables están estrechamente equilibrados: las recomendaciones débiles se vuelven obligatorias	Moderada Calidad moderada: es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la estimación del efecto o la confianza en la misma <i>Análisis de subgrupos de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES Estudios epidemiológicos y de intervención no controlados en HF y extrapolación de beneficios potenciales</i> Baja Es muy probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en la estimación del efecto o en la confianza en la misma: cualquier estimación de efecto es muy incierta <i>Estimaciones de beneficios potenciales en grupos de pacientes que no han sido objeto de ECA a pesar de tener un riesgo vascular elevado: IRC; DM, prevención primaria que no sea HF</i> Muy baja Cualquier estimación del efecto es muy incierta

DM: diabetes mellitus; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; HF: hipercolesterolemia familiar; IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 6 Recomendaciones y nivel de evidencia para la prescripción de iPCSK9 en relación con la situación clínica del paciente y las concentraciones de c-LDL

Situaciones clínicas	Condicionantes adicionales	c-LDL	Recomendación	Nivel de evidencia	Referencias
<u>Hipercolesterolemia familiar homocigota</u>	-	>100	Fuerte	Baja	35
<u>Hipercolesterolemia familiar heterocigota</u>	< 4 Factores de riesgo asociados (Varones > 30 años, Mujeres > 45 años o menopausia precoz) ¹	>160	Fuerte	Baja	32
	4 o más Factores de riesgo asociados ¹	>130	Fuerte	Moderada	32
	Con diabetes	>100	Fuerte	Moderada	34
	Con enfermedad vascular arteriosclerótica	>70	Fuerte	Moderada	36
Prevención secundaria	<u>Estable</u>	>130	Fuerte	Fuerte	1,2
	<u>Síndrome coronario agudo (< 1 año)</u>	>100	Fuerte	Moderada	2
	<u>Lp(a) > 50 mg/dl</u>	>100	Fuerte	Moderada	44,48
	Diabetes + Factor de riesgo adicional	>100	Débil	Baja	41
	Más de 2 Factores de riesgo adicionales no controlados	>100	Débil	Baja	36
	<u>Enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable</u>	>70	Fuerte	Moderada	1,62
	<u>EAP sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios)</u>	>70	Fuerte	Moderada	1,68,69
	<u>Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes</u>	>70	Débil	Baja	42
	<u>Insuficiencia renal crónica estadio ≥ 3 + 1FR</u>	>70	Débil	Baja	1,2,51
Prevención primaria con riesgo muy alto	IRC $\geq 3b$ (no en diálisis) + diabetes mellitus	>130	Débil	Baja	51